Münster 1937 No
Münster 1937 No 4
Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluss einiger alkylsubstituierter Barbitursäuren auf den Kohlenhydratabbau im Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Helmut Alten
Zahnarzt
aus Priorei

1934

Druckausführung Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0040

Ueber den Einfluss einiger alkylsubstituierter Barbitursäuren auf den Kohlenhydratabbau im Gewebe.

Aus einer Reihe von Arbeiten aus dem hiesigen Institut (z. B. Natrup,[1]) Bähr,[2]) Tetenberg,[3]) Becker[4]) hatte sich ergeben, daß schon geringe Abänderungen in der chemischen Konstitution bestimmter Arzneimittel genügen, um die Wirkung auf die Stoffwechselvorgänge ganz abzuändern. Die vorliegende Arbeit soll hierzu einen Beitrag liefern. Untersucht wurde die Stoffwechselwirksamkeit von einer Reihe von Barbitursäuren, die sich durch die eingefügten Alkylgruppen unterscheiden. Geprüft wurden:

1. Diaethylbarbitursäure (Veronal) (I),
2. Aethyl-diaethylcarbin-barbitursäure (III),
3. Allylcrotylbarbitursäure (V),
4. Methyl-n-octylbarbitursäure (VI).

Die Barbitursäuren wurden uns von der I.G.-Farbenindustrie zur Verfügung gestellt.

Bei der Beschreibung der Versuche sind die einzelnen Barbitursäuren durch römische Ziffern gekennzeichnet.

Die Barbitursäuren wurden sämtlich in Form ihrer Natriumsalze, die durch Neutralisation aus den Säuren hergestellt wurden, verwendet, weil die freien Säuren im Wasser nur sehr schwer löslich sind.

---

[1]) Natrup: Inaugural-Dissertation Münster 1933.
[2]) Bähr: ebenda.
[3]) Tetenberg: ebenda.
[4]) Becker: ebenda.

Die Konzentration der Hypnotika in den Versuchsansätzen ist jeweils in den Tabellen angegeben. Die Versuchsanordnung war die im hiesigen Institut übliche. Untersucht wurde die Milchsäurebildung aus Stärke durch Skelettmuskulatur von Kaninchen, aus Glukose durch Herz- und Hirngewebe vom Hund und Rind und die Verzuckerung der Stärke durch Lebergewebe. Die Stärke verhält sich biologisch wie Glykogen, wie durch vergleichende Versuche H a a r m a n n's im hiesigen Institut festgestellt worden ist. Man kann also das sehr teuere Glykogen durch Stärke ersetzen.

Versuchsreihe I

Der Einfluß der Barbitursäuren auf die Milchsäurebildung aus Stärke durch den Skelettmuskel vom Kaninchen ist aus den in der Tabelle 1 wiedergegebenen Versuchsergebnissen ersichtlich.

Tabelle 1

Muskel (Kaninchen)

Stärkezusatz

Barbitursäure	direkt	Nullvers.	Kontrollvers.	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	576	684	985	1068	1113	870	1017	1041	1083
III	576	684	985	1059	1167	1005	1017	1035	1092
V	576	684	985	849	921	846	894	978	993
VI	576	684	985	936	969	804	858	822	873
I	501	591	1118	1302	1263	1143	1215	1257	1485
III	501	591	1118	1347	1383	1233	1131	1284	1435
V	501	591	1118	1488	1413	1281	1083	1242	1446
VI	501	591	1118	1437	1407	1257	1389	1176	939
I	544	650	1505	1490	1470	1306	1434	1400	1330
III	544	650	1505	1635	1585	1372	1422	1574	1320
V	544	650	1505	1540	1512	1330	1502	1554	1562
VI	544	650	1505	1480	1460	1260	1254	1380	1170

Wie aus den Versuchen hervorgeht, wirken alle mit aliphatischen Alkylresten substituierten Barbitursäuren auf die zur Milchsäure führenden fermentativen Vorgänge grundsätzlich in der gleichen Richtung ein: In starken Verdünnungen (1.10^{-8} — 1.10^{-7}) sind die Milchsäurewerte in fast allen Fällen gesteigert.

Am stärksten sind die Ausschläge in Versuch 2. Die einzelnen Barbitursäuren sind dabei verschieden stark wirksam. Auch finden wir im Verhalten der Muskulatur von verschiedenen Kaninchen starke individuelle Unterschiede. So führt z. B. in Versuch 1 und 3 Barbitursäure III zu der stärksten Steigerung der Milchsäurebildung, in Versuch 2 dagegen Barbitursäure V. Die gegenüber dem Kontrollversuch ohne Zusatz von Barbitursäuren verstärkte Milchsäurebildung kann sehr erheblich sein. In Versuch 2 ist im Kontrollversuch aus Stärke 527 mg % Milchsäure nachgebildet worden. In Gegenwart der Barbitursäure V in einer Verdünnung von 1.10^{-8} ist 897 mg % gebildet worden. Die Milchsäurewerte liegen also um 70 % höher als im Kontrollversuch. In Versuch 1 und 3 ist die Milchsäurebildung wesentlich schwächer angeregt worden. Die gleiche Barbitursäurekonzentration, die in Versuch 2 die Milchsäure um 70 % gesteigert hat, läßt sie in Versuch 3 nur um 4 % in die Höhe gehen. Steigert man die Hypnotikakonzentrationen, so gehen die Milchsäurewerte stark herunter und liegen mit einzelnen Ausnahmen erheblich unter denen des Kontrollversuches. Das Maximum der Hemmung liegt in allen Versuchen bei einer Konzentration von 1.10^{-6}. Eine Ausnahme bilden Barbitursäure III und V in Versuch 2, bei denen die tief liegenden Milchsäurewerte um eine Zehnerpotenz (1.10^{-5}) verschoben sind.

Nehmen wir 0,5 g Veronal als therapeutische Dosis an, so würde sich bei gleichmäßiger Verteilung im Körper bei 50 kg Weichteilen eine Konzentration von 1.10^{-5} Veronal einstellen. Die tatsächliche Konzentration liegt natürlich erheblich niedriger, da der Gehalt des Gewebes an Veronal von der Resorptionsgeschwindigkeit und dem Zerstörungsvermögen des Gewebes sowie dem Verteilungsgrad abhängig ist. Die in unseren Versuchen zu einer z. T. sehr starken Hemmung der Milchsäurebildung führenden Konzentration von 1.10^{-6} könnte mit einiger Annäherung dem Veronalgehalt des Gewebes bei therapeutischer Darreichung entsprechen. Wir können also eine Hemmung des Glykogen- bzw. Stärkeabbaues auch am Lebenden erwarten.

Bei weiterer Steigerung der Hypnotikamengen gehen die Milchsäurewerte wieder in die Höhe und erreichen nicht nur die Milchsäurewerte des Kontrollversuches, sondern gehen in den meisten Fällen weit darüber hinaus. Die Wirkung verläuft nicht mit der Giftkonzentration, gemessen an der Milchsäurebildung, gradlinig zu.

Da die Milchsäurebildung aus Stärke über eine große Anzahl von Zwischenreaktionen verläuft, die sämtlich durch Gifte be-

einflußt werden können, läßt sich durch unsere Versuche nicht entscheiden, an welchen Stellen der Reaktionskette die Gifte angreifen. Um den Wirkungsmechanismus zu klären, müßten möglichst viele Teilvorgänge auf ihre Giftempfindlichkeit hin untersucht werden. Man muß dann vor allem an den Phosphatstoffwechsel denken, der mit dem Kohlenhydratstoffwechsel eng verknüpft ist. Die Versuche darüber sind im Gange.

Versuchsreihe II.

Die Einwirkung der Schlafmittel auf die Milchsäurebildung aus Glukose durch Herzmuskel ergibt ein anderes Wirkungsbild wie beim Glykogenabbau durch Skelettmuskel. Die tiefsten Milchsäurewerte liegen bei der Milchsäurebildung aus Glukose durch den Herzmuskel vom Hund bei den höchsten Konzentrationen der Barbitursäuren. Während in den Glykogenversuchen die hohen Barbitursäurekonzentrationen die Milchsäurewerte stark in die Höhe gehen lassen, fallen diese bei den Glukoseversuchen sehr stark ab. Am stärksten wirksam ist wieder Methyl-n-octyl-barbitursäure (VI). Diese hat in der Konzentration von 1.10^{-3} in Versuch 1 die Milchsäurebildung aus Glukose um 72 % verzögert, in Versuch 2 sogar vollkommen unterdrückt. Bei zunehmender Verdünnung steigen die Milchsäurewerte stark an und übertreffen die des Kontrollversuches. In Versuch 1 und 2 folgt auf die maximal hemmende Konzentration von 1.10^{-3} eine maximal fördernde Konzentration von 1.10^{-4}. Tiefe Milchsäurewerte treten bei mittleren Barbitursäurekonzentrationen nur vereinzelt auf im Gegensatz zu den Glykogenversuchen.

Eine Sonderstellung unter den Barbitursäuren nimmt die Methyl-n-octyl-barbitursäure ein. Die Milchsäurebildung entspricht hier ganz der Arndt-Schulz'schen Regel, (d. h. schwache Konzentrationen regen die Lebenstätigkeit an, starke hemmen sie).

Rinderherzmuskulatur weicht in ihrem Verhalten von der Hundeherzmuskulatur ab. Hemmungen der Milchsäurebildung treten im Rinderherzen bei keiner Konzentration auf. In mittleren Konzentrationen sind die mittleren Werte um 100% gesteigert. Die Versuche zeigen, daß dieselben fermentativen Vorgänge in dem gleichen Gewebe von verschiedenen Tierarten gegen die gleichen Giftkonzentrationen verschieden empfindlich sind. Hieraus geht weiterhin hervor, daß die an einer Tierart erhaltenen Versuchsergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Tierarten übertragen werden dürfen.

Tabelle 2

Herz, Glukosezusatz

Versuch 1 und 2: Hund; Versuch 3: Rind

Barbitursäure	direkt	Nullvers.	Kontrollvers.	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	318	429	940	980	1058	1080	1156	1068	658
III	318	429	940	—	900	970	945	912	592
V	318	429	940	1030	1068	856	1006	1182	722
VI	318	429	940	1160	1100	1020	930	775	572
I	279	450	742	792	682	674	674	710	584
III	279	450	742	800	646	665	726	646	540
V	279	450	742	710	656	612	730	865	550
VI	279	450	742	855	755	720	710	495	442
I	347	370	475	474	516	538	544	502	470
III	347	370	475	528	550	584	526	502	524
V	347	370	475	550	562	578	470	492	514
VI	347	370	475	462	512	544	496	578	570

Versuchsreihe III.

Die Ergebnisse der Glukoseabbauversuche durch Hirngewebe ist in Versuchsreihe III zusammengestellt.

Es war von vornherein zu erwarten, daß der Einfluß der Hypnotika sich hier anders auswirkt wie auf den Glukoseabbau durch Herzmuskel, wissen wir doch, daß die von der Glukose zur Milchsäure führenden fermentativen Vorgänge in den beiden Organen verschieden sind. Im Herzmuskel treten intermediär Hexosephosphorsäureester auf, nicht aber im Hirngewebe. Den zuckerphosphorsäurebildenden und -spaltenden Fermenten, den Phosphatesen und Phosphatasen, kommt bei der Hirnglykolyse keine Bedeutung zu.

Die Einwirkung der Barbitursäuren ist in allen Fällen qualitativ gleich: In starken Verdünnungen und hohen Konzentrationen sind die Milchsäurewerte gegenüber dem Kontrollversuch erhöht, in mittleren Konzentrationen dagegen vermindert. Die durchschnittlichen maximalen Steigerungen in Versuch 1 betragen bei starken Verdünnungen der Hypnotika 34 %, bei hohen Konzentrationen 18 %, während die maximalen Hemmungen bei mittleren Konzentrationen 15 % ausmachen. Den

höchsten Milchsäurewert haben wir bei der Konzentration 1.10^{-8} der Barbitursäure VI mit einer Steigerung von 60 %, den niedrigsten Milchsäurewert der Barbitursäure V und einer Konzentration von 1.10^{-4} mit einer Hemmung von 34 %. In den therapeutisch allein in Betracht kommenden mittleren Konzentrationen sind die Milchsäurewerte gesenkt, zumindesten aber nicht gegenüber dem Kontrollversuch erhöht.

Versuch 2 entspricht in seinem Verlauf dem Versuch 1 mit der Einschränkung, daß die Steigerungen der Milchsäurebildung hier nicht so ausgesprochen sind und in höchsten Konzentrationen bereits eine leichte Hemmung auftritt.

Tabelle 3

Hirn (Rind)

Glukosezusatz

Barbitursäure	direkt	Nullvers.	Kontrollvers.	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	226	258	672	816	686	595	660	676	735
III	226	258	672	702	678	685	718	726	760
V	226	258	672	720	816	620	595	530	710
VI	226	258	672	925	735	670	645	670	794
I	160	182	518	578	522	438	430	534	474
III	160	182	518	—	—	—	—	—	—
V	160	182	518	494	482	462	446	510	578
VI	160	182	518	526	518	502	490	542	474

Versuchsreihe IV.

Wie beim Abbau der Glukose so bestehen auch für den Abbau des Glykogens mehrere Abbauwege. Während bei der Glukosespaltung in jedem Falle als Endprodukt unter anaeroben Bedingungen die Milchsäure auftritt, entsteht beim Abbau des Glykogens nur in der Skelettmuskulatur Milchsäure in größerem Umfange. Alle Organe spalten Glykogen und zwar bis zu reduzierenden Zuckern, die sich hinsichtlich ihrer Verwertung zur Milchsäurebildung im quergestreiften Muskel wie Glykogen verhalten. Eine Ausnahme bildet der in der Leber aus dem Glykogen hervorgehende Zucker, der sich biologisch wie Glukose verhält. Die Stärkeverzuckerung durch Leber entspricht vollkommen der Glykogenverzuckerung. Die spaltenden Fermente

und die entstehenden Reaktionsprodukte sind in beiden Fällen gleich. Die in der Leber aus Glykogen gebildete Hexose wird als Blutzucker ans Blut abgegeben. Ist die Glykogenverzuckerung gesteigert, so tritt Hyperglykämie auf. Da die Leber das Zentralorgan im Zuckerstoffwechsel ist, so ist gerade das Verhalten des Glykogenabbaus in der Leber Giften gegenüber von großer Bedeutung.

In den Tabellen 4—6 sind die Ergebnisse der Leberversuche zusammengestellt. Versuch 1 und 2 wurden mit Hundeleber, Versuch 3 mit Rinderleber angesetzt.

Die Versuche lassen erkennen, daß der Einfluß der Barbitursäuren auf die Leberamylase unsicher ist. Je nach der Konzentration sind die Zuckerwerte gesteigert oder erniedrigt. Die Ausschläge nach der einen oder anderen Seite sind in den Hundeversuchen nicht sehr groß. Die Hemmungen der Zuckerbildung stehen aber mehr im Vordergrund. Die Stärkeverzuckerung durch Rinderleber verhält sich anders den Barbitursäuren gegenüber wie in Hundeleber. Die Barbitursäuren V und VI haben im Gegensatz zu I und III den Abbau der Stärke zu Zucker sehr stark beschleunigt und zwar besonders stark in mittleren Konzentrationen. Beim Veronal (I) ist die Steigerung der Zuckerbildung vorzugsweise bei der Konzentration 1.10^{-4} sehr stark.

Tabelle 4

Leber, Versuch 1 und 2: Hund; Versuch 3: Rind

Hexose: mg %

Barbitursäure	direkt	Nullvers.	Kontrollvers.	Hypnotikakonzentration					
				1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	5130	7830	8055	7650	7920	8130	7500	7740	8130
III	5130	7830	8055	7500	8220	8400	7740	8220	7800
V	5130	7830	8055	7620	8220	8220	7710	7830	7760
VI	5130	7830	8055	7800	7650	7590	8160	8040	7800
I	1200	1230	3480	3600	3780	3660	3120	3150	3480
III	1200	1230	3480	3630	3000	3240	3600	3450	3090
V	1200	1230	3480	3300	3480	3240	3420	3570	3240
VI	1200	1230	3480	2940	3210	3480	3150	3000	2850
I	2410	3710	4020	3910	4200	3800	3970	4520	3800
III	2410	3710	4020	4000	4170	4375	3880	3660	4030
V	2410	3710	4020	4660	4780	4840	5010	4460	4350
VI	2410	3710	4020	4520	4460	4440	4510	4060	4320

Tabelle 5

Leber, Versuch 1 und 2: Hund; Versuch 3: Rind

Hexosenachbildung: mg %

Barbitursäure	Kontrollversuch	Hypnotikakonzentration					
		1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	2925	2520	2790	3000	2370	2610	3000
III	2925	2370	3090	3270	2610	3090	2670
V	2925	2490	3090	3090	2580	2700	2130
VI	2925	2670	2520	2460	3030	2910	2670
I	2280	2400	2580	2460	1920	1950	2280
III	2280	2430	1800	2040	2400	2250	1890
V	2280	2100	2280	2040	2220	2370	2040
VI	2280	1740	2010	2280	1950	1800	1650
I	1610	1500	1790	1390	1560	2110	1390
III	1610	1590	1760	1965	1470	1250	1620
V	1610	2250	2370	2430	2600	2050	1940
VI	1610	2110	2050	2030	2100	1650	1910

Tabelle 6

Leber

Hexosebildung: % vom Kontrollversuch

Barbitursäure	Hypnotikakonzentration					
	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
I	87	96	103	82	90	103
III	82	106	112	90	106	92
V	86	105	106	89	93	74
VI	92	87	85	104	97	92
I	105	113	108	84	86	100
III	107	79	90	105	99	83
V	92	100	90	97	104	90
VI	77	88	100	86	79	73
I	93	111	87	98	131	87
III	99	109	122	92	78	101
V	140	147	151	162	127	121
VI	131	127	126	130	103	119

Bei einigen Konzentrationen von I und III sind die Zuckerwerte erniedrigt, dagegen nicht bei V und VI.

Man kann annehmen, daß einer gesteigerten Glykogenolyse in überlebendem Lebergewebe beim lebenden Tier einer Hyperglykämie entspricht. Ob das in der Tat der Fall ist, läßt sich nur experimentel entscheiden, da die Wirkung von Giften beim lebenden Tier auch von Veränderungen im Tonus des vegetativen Systems abhängig ist, die ihrerseits wieder die Stoffwechselfolge abändern.

Zusammenfassung.

Es wurde die Einwirkung von einigen am C mit verschiedenen Alkylresten besetzten Barbitursäuren auf den anaeroben Kohlenhydratabbau im Gewebe untersucht und zwar der Diaethylbarbitursäure (Veronal), der Aethyldiaethylcarbinbarbitursäure, der Allylcrotylbarbitursäure und der Methyl-n-octylbarbitursäure.

Die Milchsäurebildung aus Glykogen am Skelettmuskelgewebe wird durch starke Verdünnungen und hohe Konzentrationen der Hypnotika gesteigert, durch mittlere Konzentrationen dagegen gehemmt; desgleichen die Milchsäurebildung aus Glukose im Hirngewebe. Die Milchsäurebildung aus Glukose durch Herzgewebe vom Hund wird durch starke Verdünnungen der Schlafmittel gesteigert und durch hohe Konzentrationen verringert. Beim Herzmuskel vom Rind sind nur Steigerungen der Milchsäurebildung nachweisbar. Der Einfluß der Schlafmittel auf die Zuckerbildung in der Leber ist unsicher, beim Hundeherz stehen die Hemmungen im Vordergrund, beim Rind dagegen besonders bei Allyl-Crotyl-Barbitursäure und Methyl-octylbarbitursäure sind Steigerungen feststellbar.

Im ganzen entspricht die Wirkungsstärke dem allgemeinen Gesetz der homologen Reihen, nach welchem die aliphatischen Ketten mit längerer Kohlenstoffreihe stärker wirken als die kürzeren.

An dieser Stelle spreche ich Herrn Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann, unter dessen Anleitung ich diese Arbeit ausführen durfte, meinen Dank für seine freundliche Hilfe aus.

Lebenslauf.

Ich, Helmut Alten, wurde am 29. Mai 1910 als Sohn des Lehrers Heinrich Alten in Priorei geboren. Nach Besuch der Elementarschule meines Heimatortes und der Rektoratschule zu Dahl kam ich auf die Oberrealschule mit Reformrealgymnasium in Hagen i. W. Mit dem Zeugnis der Reife wandte ich mich Anfang S.S. 1930 nach Marburg, um dort Zahnheilkunde zu studieren. Im Herbst 1931 bestand ich meine zahnärztliche Vorprüfung. Ich blieb noch bis Herbst 1932 in Marburg und absolvierte mein Studium in Münster i. W. nach 2 weiteren Semestern im Herbst 1933 mit dem zahnärztlichen Staatsexamen.